

- BUNDESREPUBLIK @ Offenlegungsschrift DEUTSCHLAND
 - ® DE 42 03 306 A
- (51) Int. Cl.5: A 61 K 9/12 A 61 K 9/127



PATENTAMT

- Aktenzeichen: P 42 03 306:3
- ~ 6. 2.92 ~ Anmeldetag:
 - 12. 8.93 Offenlegungstag:

- (71) Anmeider:
 - IG Sprühtechnik GmbH, 7867 Wehr, DE
- (74) Vertreter:
 - Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047 Wesseling

(72) Erfinder:

Bauer, Kurt H., Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE; Warnke, Gieselher, Dr., 7881 Herrischried, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- (34) Asthma oder Pulmonal-Aerosolzubereitungen mit Lecithin
- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipide als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole.

BEST AVAILABLE COPY

DE

Beschreibung: 1 - 12: 12: 23: 2

Nation 12

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipi- 5 de als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole.

Die Verwendung von Sprühaerosolen hat sich bei der Behandlung von Asthma, allergischer Bronchitis und anderer Atemwegserkrankungen als besonders vorteilhaft erwiesen. Insbesondere bei der Behandlung von Atemnot haben sie sich bewährt. Durch einen in die Mundöffnung gerichteten Sprühstoß kann sich der Patient eine Menge an Wirkstoff(en) verabreichen, wobei die Wirkstoffe je nach Teilchengröße in Mund- und Rachenraum zol enthalten. Follen erfindungsgemäßen Aerosol- Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Aerosol-

der Regel einen oder mehrere Wirkstoffe als Suspensio- auch die Umweltverträglichkeit der Sprays verbessert nen in mikronisierter Form, aber auch in gelöster Formen mikronisierter Formen mikronisierter Form, aber auch in gelöster Formen mikronisierter Formen Werden den Aerosolzubereitungen neben den Wirkstoffen noch Lecithine zugesetzt, so bilden sich beim Versprühen lungengewebs- und schleimhautfreundliche 25 sein: Liposome, die den Wirkstoff enthalten. Bei derartigen Aerosolzubereitungen, die unter Verwendung der physiologisch inerten, nicht brennbaren und daher in solchen Fällen besonders bevorzugten Fluorkohlenwasserstoffe als Treibmittel formuliert werden, treten ver- 30 schiedene Probleme auf. Bei den üblicherweise als Treibgase verwendeten Fluorchlorkohlenwasserstöffen wie Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan und Dichlorfluormethan liegt die Aerosolzubereitung we-edgen der schlechten Wasserlöslichkeit dieser Treibgase 35: als heterogene Dispersion, z. B.: Suspension, Emulsion " 12. oder einem Gemisch dieser beiden Systeme vor. Ist ein Wirkstoff weder in Wasser noch in den Treibgasen lös- En lich, dann wird er in dieser Zubereitung emulgiert bzw. suspendiert und nicht gelöst vorliegen. Um einer Inho- 40 mogenität bei der Applikation vorzubeugen, muß durch intensives Schütteln vor jeder Inhalation für eine ausreichende Gleichmäßigkeit des Aerosols gesorgt werden. Die Feinheit solcher Emulsionen oder der Suspensionen bzw. der suspendierten Partikel bestimmt nämlich nicht 45 nur die Dosiergenauigkeit, sondern auch die Lungengängigkeit und damit die therapeutische Wirksamkeit in entscheidendem Maße.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Nachteile dieser aus dem Stand der Technik bekannten Sprü- 50 haerosole zu beseitigen. Es sollte deshalb vorzugsweise keine praktisch klare, homogene, kolloid- oder molekulardisperse Lösung bereitgestellt werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß bei Ersatz der 🕛 Fluorchlorkohlenwasserstoffe als Treibgas durch Dime- 55 thylether die Formulierungen praktisch als homogene, molekulardisperse Lösungen zu erhalten sind. Die obengenannten Nachteile entfallen. Von besonderer Bedeutung ist weiterhin, daß Dimethylether aufgrund seiner geringen Lipophilität bzw. wegen seiner Hydrophilität 60 zu einer verbesserten Resorption des Wirkstoffs beiträgt. Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemä-Ben Formulierungen wird durch den Zusatz von Wasser oder hydrophilen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, beispielsweise Ethanol, erzielt. Ethanol kann aber auch 65 ganz oder teilweise durch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerol oder Etheralkohole, wie beispielsweise Polyethylenglykol, ersetzt werden. Diese

Zusätze verbessern die physiologische Unbedenklichkeit und erhöhen darüber hinaus auch die Lungenverträglichkeit des Therapeutikums. Weiterhin können als Resorptionsförderer und als lipophile Lösungsmittel auch noch Stoffe wie mittelkettige Triglyceride (z. B. Miglyol, Myritol), Fettsäureester niederer Alkohole (z. B. Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Ethyloleat). und teilacetylierte Glyceride (z. B. Laurylacetylglycerid), vorzugsweise Rizinusöl bzw. ein lipophiles oder amphiphiles Agenz, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 20 (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG, Glycerol-fettsäurerester oder ähnliches in Mengen von etwa 5-20%, bezogen auf die Wirkstoffdosis, eingesetzt relativ genau dosierte und als Aerosol feinst zerstäubte 15 werden. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen noch Cholesterol und/oder Tocofe-

chien und schließlich in die Alveolen gelangen. ... zubereitungen besteht darin daß durch die Verwendung Antiasthmatische Aerosolzubereitungen enthalten in 201 des Dimethylethers anstelle der FCKW-Treibmittel

Die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen können beispielsweise folgendermaßen zusammengesetzt 1120

Wirkstoff	0,05-5,0%
Sojalecithin S-100 (Lipoid)	8,0-14,0%
Cholesterol Manual Transport	0,5-4,0%
Tocoferol	0,3-1,0%
Waccer	ad 100,0% '*
Ethanol (96%ig)	26,0-42,0%
1978 blak , "Virtin 14 4 4 4 4 5 5	ra in fina ner frank i
មាន ស្រាប់ ការម្ភាជនរបស់ ខ្លាស់ខ្លាស់ ស្រាប់ ស្រាប់	
d Wirkstoff with a row was a	0,05-5,0%
Eilecithin	6,0-8,0%
Cholesterol	0,8-1,6%
Tocoferol	0,5%
Wasser	ad 100%.
Ethanol Charles Team real	30,0-35,0%
Rizinusöl	0,3%
and the second of the second o	18 - 12 - 12 F 17
and the state of t	A 18 9 1 12 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19
Wirkstoff	0,05 — 5,0%
Lecithin The Control of the Control	0,5-2,0%
Tocoferol	0,2-1,0%
Wasser	30,0-60,0%
Ethanol	20,0-40,0%

Eine typische Zubereitung der erfindungsgemäßen Aerosollösung setzt sich folgendermaßen zusammen: the bill of the supple supplement of

Wirkstoff	5 + 1 - 1 - 1	0,05-5%
Sojalecithin S 100 (Lipoid)	11,630%
Cholesterol		1,163%
Tocoferol		0,581%
Wasser	**	ad 100%
Ethanol (96%ig)		36,047%

Als Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt werden: Beclomethason (0,1-1,0%), Budesonid (0,1-1,0%), DNCG (1,0-5,0%), Fenoterol (0.1-1.0%), Ipratropiumbromid (0.05-0.5%), Salbutamol (0.2-1.0%), Reproterol (0,5-2,5%) und Terbutalin (1,0-2,5%). Auch Mischun-

gen aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid können und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann. vorteilhafterweise eingesetzt werden.

Als Lecithine bzw. Phospholipide können außer den 5 obengenannten weiterhin Difettsäurephosphatidylcholine, Difettsäurephosphatidylglycerol, Dipalmitoylphosphatidylcholin und Stearoylpalmitoylphosphatidylglyce-rol eingesetzt werden:

Ein vorgegebenes Füllgewicht, Z. B. 3 Gramm dieser 100 1 01. Zubereitung (Lösung), werden unter Einhaltung der vorgeschriebenen Füllgenauigkeit durch das Ventil einer luftdicht verschlössenen (vercrimpten) Aerosoldose eingefüllt. Anschließend wird unter Druck der verflüssigte Dimethylether durch das Ventil eingebracht. Die 15 Menge an nachzufüllendem Dimethylether richtet sich 3000 nach dem Sollgewicht. Sie kann zwischen 50 bis 300 wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, 100 und 200 Gewichtsprozent pro Füllstoffmenge. Das 20 thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG methylether beträgt folglich zwischen 1:0,5 und 1:3, so und Ipratropiumbromideingesetzt werden kannachte ab vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:2. Ausgeber ab der stellt ab gekennzeichnet, daß est folgenden Rezepturgent aus gekennzeichnet, daß est folgenden Rezepturgent aus der stellt aus der s

Patentansprüche

1. Aerosolzubereitung bestehend aus einem oder mehreren antiasthmatischen Wirkstoffen sowie Leta od cithinen bzw. Phospholipiden als Surfactant, da-(a) durch gekennzeichnet, daß es als Treibmittel Dia 307 methylether und gegebenenfalls noch Zusatzstoffe enthält.

2. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe Lösungsmittel wie Wasser und/oder Alkohol zugegeben wer- 35,

hol Ethanol und/oder Propylenglykol, Glycerol oder Pollyethylenglykol zugegeben wird.

4. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis/3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich: ein Resorptionsförderer, vorzugsweise Rizinusöl oder ein lipophiles oder amphiphiles Agenz, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 45, 20 (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG oder Glycerol-fettsäurerester zugegeben wird.

5. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Ge. 50 wichtsverhältnis von Wirkstofflösung zum Treibmittel Dimethylether zwischen 1:0,5 und 1:3, vor

6. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch spricht: 1000 f.

6.52 to	terms with
Wirkstoff	0,05 — 5,0%
Sojalecithin S 100 (Lipoid)	8,0 — 14,0%; ¿¿; `¬
Cholesterol	0,5-4,0% 60
Tocoferol	0,3 - 1,0%
Wasser	ad 100,0%
Ethanol (96%ig)	26,0-42,0%
all and the first of	65

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbütalin oder auch eine Mischung aus Beclome-

thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol

7. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1. dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht: Tulif the Lemberge to Still test, Thomas

THE PROPERTY OF THE PROPERTY O
Wirkstoff
Eilecithin and a sign of the control 2 at 1 6,0 \$8,0%.
Cholesterol 701 2 data, 1948 450 0,8 -1,6% 1
Tocoferor a surfacest ms may write to 70,5% more at the
Wasser
Ethanol 30,0-35,0%
Wasser Ethanol Rizinusöl
While the made of the topic terms of the first parties of the parties of the first parties of the parties of th

Gewichtsprozenten der Füllstoffmenge betragen Vor- Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol teilhafterweise liegt die Dimethylethermenge zwischen 36 und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclome. Gewichtsverhaltnis zwischen Wirkstofflösung und Diund Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol

25 as cospricht: werth cantalisation blue and sweep two has library at

ing an malife den Virvenad enrichten. Dei dereingen

the Trickerfuger with United Reports and United States and United

Wirkstoff time of the distribution of the second - 5,0% prove to
L'écithing lati bent nouselle raid dies 0,5-2,0% angois la
Tocoferol .08.3 2004 0,2-1,0%
Wasser 30,0-60,0%
Ethanol wrodolida net n. 7 dru 200 -40.0% change to Ethanol wrodolida
THITTISISSE AUTHNOMIONION TO FEET SIDE OF RESERVING TO

wobei als WirkstoffiBeclomethason, Budesonid, DNCG, 13, 13 Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclome-3. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüthason und Salbutamol, DNCG-und Fenoterol, DNCGche i oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkonor und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol

9. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur: entspricht: wife with mathematical training and office as the or Insurant regressed to a second state of the contraction of the contrac

Wirkstoff 123 750 150 75 751 752 1.0,05 = 5%	7 .
Sojalecithin'S 100 (Lipoid) 11,630%	
Cholesterol 1;163% Tocoferol 0,581%	
Tocoferol 0,581%	٠.
Wasser ad 100%	
Wasser ad 100% Ethanol (96%ig) 1 36,047%	r.: .
ចម្កា មានប្រធាន ក្រឹង្សាស្រ្តិការបែកស្ពឺ ១ ១ ឆ្នាំ១០១ ១	60 5

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, zugsweise zwischen 1:1 und 1:2 beträgt 2: 2000 Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomegekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur ent- 55 thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG (France, 100 on 100 on Reproterol, DNCG and Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

10. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen. . . .

11. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Atemnot bei Atemwegserkrankungen wie Asthma oder allergischer Bronchitis.

Leerseite -

U. D. Sim Local flatos. All. A. C. L.
T. CO. Ch. Ch. Ch. Ch. L. C.
T. L. C. M. P. W. L. P. L. L.
T. L. C. M. P. W. L. F. L. C.
T. C. L. W. L. C. L. F. L. C.
T. C. L. W. L. T. C.
T. C. L. W. L. T. C.
T. C. W. L. C. C.
T. C. W. L. C. C.
T. C. W. L. C. C.
T. C. C. W. L. C. C.
T. C. W. C. C. C. C.
T. C. W. C. C.
T. C. W. C. C.
T. C. W. C. C. C.
T. C. W. C. W. C.
T. C. W. C. C.
T. C. W. C. C.
T. C. W. C. W. C. W. C. W. C. W. C.
T. C. W. C. W. C. W. C. W. C.
T. C. W. C. W. C. W. C. W. C.
T. C. W. C. W. C. W. C. W. C. W. C.
T. C. W. C. W. C. W. C. W. C. W. C.
T. C. W. C.
T. C. W. C.
T. C. W. C. 18a (1951) Tell Beroori 18a - Medi III (Chambori)

 $\frac{d(\mathcal{I}_{n})}{d(\mathcal{I}_{n})} = \frac{1}{2} \frac{\mathcal{I}_{n}}{\mathcal{I}_{n}} \frac{\partial \mathcal{I}_{n}}{\partial \mathcal{I}_{n}} + \frac{1}{2} \frac{\mathcal{I}_{n}}{\mathcal{I}_{n}} \frac{\partial \mathcal{I}_{n}}{\partial \mathcal{I}_{n}} + \frac{1}{2} \frac{\mathcal{I}_{n}}{\mathcal{I}_{n}} + \frac{1}{2} \frac{$

:4

н, ,

. . and the standard const

> 4 . 6.35

3 i, 1

The same transfer

THE RESIDENCE OF STREET

i aminus de l'al tart Profesioner algebrief ein eine G 1980 Breise Breise ein die Stein einem S 1980 Breise Breise Ontologische Stein der The state of the s CHANGE SET OF A CONTROL OF THE SET OF THE SE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The Mark State of the Control of the

the emission has been as one one